



AValiação da Eficácia e Estudo de Estabilidade Física de uma Nova Formulação Cosmética para Tratamento de Hiper Cromias

Juliana Dambros Ramos¹

Talíze Foppa

Patrícia Santos²

RESUMO: Hiper cromias é um problema comum que atinge principalmente as mulheres após a gravidez, uso contínuo de anticoncepcionais, exposição solar ou mesmo de caráter hereditário. A procura por tratamentos eficazes para esse problema tem sido intensa, porém os tratamentos disponíveis são geralmente caros e com baixa eficácia em longo prazo o que desmotiva as pessoas ao optar por esse tratamento. Neste trabalho foi realizados testes pré-clínico, com pacientes que utilizaram a formulação por 30 dias. A avaliação foi feita através de fotos tiradas antes e após a aplicação. Formulação esta que é composta por base hidratante contendo uréia, óleo de semente de uva, extrato de calêndula, alfa bisabolol e alantoína. A realização desde estudo pré-clínico proporcionou obter resultados satisfatórios, diminuindo significativamente as hiper cromias. Com o estudo da estabilidade foi possível concluir que houve um aumento do pH nas formulações com trinta dias de análise, sendo que as mesmas mantiveram-se suas características organolépticas sem alteração até o trigésimo dia onde começaram a perder espalhabilidade e modificar odor e coloração.

ABSTRACT: Hiper cromias is a common problem that reaches the women mainly after the pregnancy, continuous use of contraceptive, solar or same exposition of hereditary character. The search for efficient treatments for this problem has been intense, however the available treatments are generally expensive and with low effectiveness in long desmotiva stated period what the people when opting to this treatment. In this work it was carried through tests daily pay-physician, with patients who had used the formularization per 30 days. The evaluation was made through photos taken off before and after the application. Formularization this that is composed for hidratante base I contend urea, oil of grape seed, extract of calêndula, alpha bisabolol and alantoína. The accomplishment since study daily pay-physician provided to get resulted satisfactory, diminishing the hiper cromias significantly. With the study of the stability it was possible to conclude that it had an increase of pH in the formularizations with thirty days of analysis, being that the same ones had remained its organolépticas characteristics without alteration until the thirtieth day where they had started to lose espalhabilidade and to modify odor and coloration.

UNITERMOS: Hiper cromias. Óleo de semente de Uva. Estabilidade

INTRODUÇÃO

Por muitos séculos, o homem tem feito tentativas de alterar artificialmente a cor da pele, através do seu clareamento ou escurecimento. As diferentes raças apresentam características próprias em relação à cor da pele. Observa-se que a hiperpigmentação da pele caucasiana é o resultado de algumas anormalidades no mecanismo enzimático que controla a pigmentação, podendo ser causada por uma variedade de fatores incluindo inflamação, idade avançada, fatores genéticos e distúrbios hormonais. Em compensação, a pele dos asiáticos e negros é normalmente muito pigmentada em razão da alta densidade de melanina.

Estudos foram conduzidos sobre diversas manifestações crônicas que afetam o aspecto pessoal e a satisfação estética. Muitos deles provam que as radiações de luz solar são as principais responsáveis pela maioria destas anomalias, seguidas pelos hormônios e/ou fatores externos. O controle da hiperpigmentação está se tornando cada vez mais importante conforme a população de idosos continua a crescer.

De maneira geral, o tratamento da pele que apresenta hiperpigmentação não é fácil de ser realizado porque muitos compostos efetivos para este propósito apresentam-se como irritantes e podem promover a descamação (*peeling*), além do que o resultado nem sempre é imediato e, sim, gradual. Não são poucos os relatos na literatura envolvendo estudos na tentativa de desenvolvimento de despigmentantes mais efetivos, com maior estabilidade química e com mais ação duradoura que os convencionais, além de inúmeras patentes.

Cada composto com ação despigmentante apresenta características próprias quanto à sua introdução na preparação, ou seja, aspectos como a possibilidade/necessidade ou não de ser associado a outros compostos de mesma função, ou mesmo, que possam intensificar ou favorecer o clareamento; quanto às características físico-químicas; quanto à forma de apresentação mais adequada em função da utilização de excipientes específicos e, principalmente quanto à estabilidade (física, química, terapêutica, microbiológica e toxicológica).

Considerando estes fatos, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da formulação do uso no tratamento de hiperpigmentações; determinar a estabilidade física da formulação em duas bases diferentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Formulação Utilizada

Base

A técnica de preparo das bases seguiu a metodologia segundo (BATISTUZZO, A.O.B. *et al.*, 2002). A primeira trata-se de uma formulação clássica de base lanette como mostra a tabela 1. A segunda de uma base com menor quantidade de óleo “oil free” mostrada na tabela 2.

Tabela 1 – Formulação base lanette

Fase	Matéria-prima	Quantidade (%) (p/p)
01	Propilenoglicol	5%
01	Nipagim	0,1%
01	água	100g
02	Cera lanette	9%
02	Vaselina líquida	5%
02	Nipazol	0,05%
02	BHT	0,05%

Fonte: (BATISTUZZO, A.O.B. et al., 2002).

Tabela 2 – Formulação “oil free”

Fase	Matéria-prima	Quantidade (%) (p/p)
01	Alcool cetílico	5%
01	Monoestearato de glicerila	15%
01	Nipazol	0,1%
02	Metilcelulose	1%
02	Nipagim	0,1%
02	Água	100g
02	Álcool oléico etoxilado	0,6%

Fonte: (BATISTUZZO, A.O.B. et al., 2002).

Ativos Incorporados

A escolha dos ativos levou em consideração o estudo preliminar feito em mulheres como citado anteriormente no item 2.2.2 os quais estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Ativos incorporados

Fase	Matéria-prima	
03	Ureia	7%
03	Alantoina	0,2%
03	Óleo de semente de uva	8%
03	Extrato de calêndula	2%
03	Alfa bisabolol	0,1%
03	Vitamina E	0,5%

Amostragem

As formulações foram manipuladas no laboratório de farmacotécnica da Universidade do Contestado (unC) Campus Caçador, sendo que as mesmas foram acondicionadas em recipientes de 50g. Após 24 horas analisadas as características organolépticas e características físico-químicas (ANVISA, 2004).

Avaliação Organolépticas

As características organolépticas determinaram os parâmetros de aceitação do produto. Avaliou-se o produto de modo geral como:

- Aspecto: Observando visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas. A amostra foram classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração; levemente separados; levemente precipitado ou levemente turvo; separado, precipitado ou turvo.
- Cor: A avaliação foi feita visual. Em um frasco de mesma especificação. As fontes de luz empregadas foram luz branca. A amostra do produto foram classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.
- Odor: Foi diretamente através do olfato. A amostra foi classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.
- Sensação ao tato: Analisadas pelo tato. Com classificações: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.

Avaliação das Características Físico-químicas

A avaliação físico-química foi feita através de valor de pH.

O pH foi medido através de determinação colorimétrica: por meio de indicadores universais, escalas preparadas com soluções tampões e indicadores.

Estabilidade Preliminar

As amostras foram submetidas a condições de estresse, visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade, passando por um ciclo de variações de temperatura:

- 24 horas à $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (estufa); durante doze dias
- 24 horas à $-4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (congelador); durante doze dias

Além dos testes dos ciclos uma amostra permaneceu na estufa, em temperatura ambiente, no freezer e na geladeira, num período de 15 dias. Com os testes poderia ser observadas alterações nas características do produto, como: separação de fases (centrifugação), pH, viscosidade e características organolépticas (ANVISA, 2004; BABY *et al.*, 2004).

Estabilidade Acelerada

No teste de estabilidade acelerada as amostras foram submetidas à estufa: $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, a geladeira: $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, e a temperatura ambiente por um período de 90 dias. Sendo analisadas as características organolépticas, a separação de fases e pH, no 1º dia que foi feita a manipulação, após 15 dias, 30 dias, 60 dias e até completar os 90 dias (ANVISA, 2004; BABY *et al.*, 2004).

Questões Éticas

A pesquisa envolveu seres humanos, o que gera preocupações éticas, pois os voluntários aceitam riscos e inconveniências com o objetivo de avançar o conhecimento científico e beneficiar os outros.

Três princípios norteiam as pesquisas com seres humanos. O princípio do respeito a pessoa exige que os investigadores obtenham um consentimento informado, protegendo assim, aqueles participantes com capacidade decisória reduzida; o princípio da beneficência exige que o delineamento da pesquisa seja fundamentado cientificamente e que seja possível aceitar os riscos considerando os prováveis benefícios e o princípio da justiça, que requer que os benefícios e o ônus da pesquisa sejam distribuídos de forma justa (CUMMINGS, S. R.; GRADY, D.; HULLEY, S. B, 2003)

Seleção de Pacientes

A seleção de pacientes foi desenvolvida com uma amostra de pessoas que devidamente se incluíram nos critérios de inclusão da pesquisa. Elas foram acompanhadas em todo o período da pesquisa onde se avaliou a sua eficácia da formulação.

Consentimento Livre esclarecido

Os pacientes receberam informações detalhadas sobre a pesquisa segundo as recomendações dos termos das resoluções número 196 de 10/10/1996 e 251 de 07/08/1997 do Conselho Nacional de Saúde.

Critérios de Seleção dos Pacientes

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Termo de livre e esclarecido assinado pelo responsável legal.
- Ter entre 25 à 40 anos.
- Apresentarem algum tipo de hiperpigmentação ou que manifestarem interesse na pesquisa.

Critério de Exclusão dos Pacientes

Os pacientes foram excluídos do estudo uma vez encontrando-se em alguma das situações abaixo relacionadas:

- Pacientes gestantes
- Possuir dermatite
- Caso de acne
- Crianças e idosos (acima de 70 anos)
- Recusa, por parte do responsável, de participação na pesquisa.
- Pacientes com hipersensibilidade aos componentes da formulação

Padronização do Uso da Formulação

Orientou-se os voluntários para o uso exclusivo da formulação por 30 dias, 1 vez por dia a noite, após lavar o rosto e aproximadamente 30 minutos antes de deitar, de modo que se evitasse a perda do produto em atrito com o travesseiro. Recomendou-se também o uso de filtro solar durante o dia, para evitar possíveis manchas durante o tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Determinação da eficácia da formulação no uso do tratamento de hiperpigmentações

Foram utilizadas 2 bases para a formulação dos cremes que seguiu a metodologia segundo (BATISTUZZO, A.O.B. *et al.*, 2002). A base lanette foi utilizada para pacientes com manchas nas mãos, colo e braços. Já a base “oil free” foi utilizada para manchas no rosto.

A quantidade de ativos incorporados as bases esta descrito na tabela 5:

Tabela 5 - Ativos

Fase	Matéria-prima	
03	Uréia	7%
03	Alantoina	0,2%
03	Óleo de semente de uva	8%
03	Extrato de calêndula	2%
03	Alfa bisabolol	0,1%
03	Vitamina E	0,5%

O método para avaliação da eficácia do creme foi através de fotos tiradas antes e depois de 30 dias utilizando o creme. Foram avaliadas 15 pacientes com hiperpigmentação.

Os resultados são somente qualitativos, pois não se pode quantificar em porcentagem do clareamento por falta de equipamentos adequados como: colorímetro, não disponível na instituição..



Figura 3 – Mostra a foto tirada antes da utilização do creme .

Fonte: Pesquisa de Campo.



Figura 4 – Mostra a foto tirada após 30 dias de utilização do creme.
Fonte: Pesquisa de Campo.

A realização deste estudo pré-clínico proporcionou obter resultados satisfatórios, como mostra a figura 4, diminuindo significativamente as hiperpigmentações. Todas as voluntárias relataram melhora nas manchas e hidratação na área que foi aplicado o creme.

A melhora das manchas deve-se ao fato de algum composto isolado, como: óleo de semente de uva que têm se mostrado importantes por possuírem bioflavonóide, complexo conhecido como *Procyanidolic oligomeric* (PCO ou OPC) que foi descoberto ser vinte vezes mais potente que a vitamina C e cinquenta vezes mais potente que a vitamina E. Estes bioflavonóides atuam como limpadores dos radicais livres assim como as vitaminas C, E e Beta Caroteno, porém sua função está num plano superior (ARROYO, I. P. K. *et al.*, 1999).

Extrato de calêndula que são ricos em flavonóides que são antioxidantes naturais e possuem boa atividade inibidora da tirosinase por possuírem estrutura fenólica (NICOLETTI, 2002), triterpenos, taninos, ácido salicílico, esqualeno e óleos essenciais. Tem ação antiinflamatória, anti-séptica, adstringente, cicatrizante, emoliente e ativadora da circulação (BATISTUZZO, A.O.B. *et al.*, 2002).

O sinergismo de todos os componentes da formulação sugere ser eficiente para hiperpigmentação e hidratação da pele. Segundo Batistuzzo, a uréia tem ação hidratante, queratolítica e antibacteriana, o que pode ter ocorrido uma leve esfoliação na pele permitindo a atuação do óleo de semente de uva e o extrato de calêndula. Sendo que a mesma também atua solubilizando ou desnaturando as proteínas. A alantoina e alfa bisabolol têm ação antiinflamatória e cicatrizante.

O complexo sinérgico aqui descrito apresenta boa tolerância para a pele, mesmo em uso por longo período, já que a maioria dos despigmentantes que existem disponíveis tem ingredientes bem conhecidos por seus efeitos colaterais e instabilidade, como é o caso da hidroquinona, que é usada há muito tempo mais vem sendo substituída por outros compostos que se apresentam menos irritantes (NICOLETTI, 2002). Não existe melasma em áreas não expostas, entretanto a maioria dos despigmentantes restringe o seu uso durante o dia devido a queimaduras que os mesmos podem

causar. A formulação descrita aqui, não tem nenhum componente que agrave esse fato, podendo ser usado de dia, mas acompanhado de filtro solar, pois para ocorrer a diminuição do estímulo dos melanócitos só é conseguida bloqueando-se a chegada da radiação UV e evitando-se os estímulos hormonais (STEINER, D. 2002).

A avaliação sensorial cosmética foi verificada através da aplicação de um questionário dirigido (tabela 6), que foi respondido pelas voluntárias que utilizaram o creme para manchas nas mãos, após o término do tratamento.

Tabela 6 - Avaliação Sensorial

Parâmetros Avaliados	Opinião das Voluntárias
Odor	82% aprovaram o cheiro que era suave em relação aos cremes comerciais.
Aderência	86% afirmaram que o creme ao primeiro toque, adere ao dedo.
Textura	91% das voluntárias afirmam que o creme é oleoso.
Fusão	98% afirmam que o creme é de fácil absorção na pele.
Espalhabilidade	100% afirmam que o creme é de fácil espalhabilidade.
Filme residual	96% compravam que após a aplicação o creme não era mais sentido.
Maciez	100% afirmam que a pele ficava macia após a aplicação.
Alteração durante o uso	12% notaram mudança de odor.
Reação adversa	-

Fonte: Pesquisa de Campo.

Determinação da estabilidade física da formulação

O desenvolvimento de formulações cosméticas, nas suas diversas formas de apresentação, exige a seleção rigorosa de matérias primas envolvidas, avaliação de variáveis tecnológicas de modo a assegurar a qualidade física, físico química, química, microbiológica e toxicológica, além disso, a segurança, a eficácia, a aceitação e a adesão do usuário ao produto final (ANVISA, 2004; BABY *et al.*, 2004).

Os estudos de estabilidade de produtos cosméticos procuram fornecer informações que indiquem o grau de estabilidade relativa de um produto nas condições diversas de exposição a que possa estar sujeito, até o encerramento de seu prazo de validade.

Segundo a legislação brasileira vigente (BRASIL, 2004) os testes de estabilidade acelerada são destinados a elevar a velocidade de degradação, assim como as modificações físicas que alteram a forma cosmética. Trata-se, portanto de um teste orientativo, indicando quais condições conferem maior estabilidade á preparação.

As formulações estudadas (lanette e oil free) foram submetidas ao estudo de estabilidade acelerado (30 dias), nas condições de 5°C (geladeira), 25°C (temperatura ambiente), e 45°C (estufa). Os valores médios de pH estão expostos na tabela 6. As formulações mantiveram suas características organolépticas sem alteração até o trigésimo dia onde começaram a perder espalhabilidade e modificar odor e coloração.

Verificou-se que houve um aumento do pH nas formulações com trinta dias de análise. De acordo com (MARTINS, R.; 2006) os microorganismos possuem pH mínimo, máximo e ótimo para

crescer. A maioria cresce em pH próximo a 7, principalmente na faixa de 6,5 a 7,5. Os fungos podem se desenvolver em pH mais baixos. Assim, o pH em elevação indica um clima mais favorável à contaminação do produto em estudo, sendo um ponto negativo para o cosmético em prateleira.

Tabela 7. Resultados dos pHs no estudo de estabilidade acelerada das formulações.

		Período de armazenamento (dias)		
		zero	12	30
Condições ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)	Base lanette	$5,0 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,1$
	Base oil free	$5,0 \pm 0,23$	$5,0 \pm 0,22$	$6,0 \pm 0,24$
Condições refrigeradas ($5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$)	Base lanette	$5,0 \pm 0,02$	$6,0 \pm 0,014$	$6,5 \pm 0,1$
	Base oil free	$5,0 \pm 0,02$	$6,0 \pm 0,01$	$6,0 \pm 0,01$
Condições estufa ($45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)	Base lanette	$5,0 \pm 0,014$	$6,0 \pm 0,025$	$6,5 \pm 0,3$
	Base oil free	$5,0 \pm 0,012$	$6,0 \pm 0,029$	$6,5 \pm 0,025$

Fonte: Pesquisa de Campo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS (CONCLUSÃO)

Concluiu-se que:

- a formulação alcançou uma diminuição considerável das manchas nas voluntárias e hidratação na área que foi aplicado o creme.
- o complexo sinérgico descrito apresenta boa tolerância para a pele, mesmo em uso por longo período.
- a análise sensorial provou que o produto agradou as voluntárias em todos os aspectos pesquisados.
- as formulações mantiveram suas características organolépticas sem alteração até o trigésimo dia onde começaram a perder espalhabilidade e modificar odor e coloração, também verificou-se que houve um aumento do pH nas formulações com trinta dias de análise.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos** 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004.

ARROYO, I. P. K. ; SPRICIGO, C. B. ; BOLZAN, A. Extração de Óleo de Semente de Uva com Solventes Orgânicos. **IX Seminário de Iniciação Científica da UFSC**, 1999, 1999.

BABY, ANDRÉ R. et al. Estabilidade de produtos de aplicação tópica: ensaios aplicados aos produtos cosméticos e dermatológicos emulsionados. **Internacional Journal Pharmaceutical compounding**. Ed. Brasileira, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 130-139, maio/jun. 2004.

BATISTUZZO, A.O.B.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário Médico Farmacêutico**. 2.ed. São Paulo: Tecnopress; 2002

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário oficial**, Brasília, 12 de novembro de 1996.

CUMMINGS, S. R.; GRADY, D.; HULLEY, S. B. Delineando um experimento: Ensaios Clínicos I. In: HULLEY *et al.* **Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica**. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2003.

MARTINS, R. **Raw Meating Fermentation: An approach to the study of selected characteristics of *Pediococci* and other Lactic Acid Bacteria important to brazilian salami processing**. University of Reading, Janeiro 2006.

NICOLETTI, M.A.*et al.* Hipercromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmentantes Cutâneos. **Cosmetics & Toiletries** (*Edição em Português*), v. 14, mai/jun 2002, p. 46-51.

STEINER, D.; Melasma. **Cosmetics & Toiletries** (Ed Port) v.14, 2002. p 32.

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia. Universidade do Contestado. UnC Caçador

² Patrícia Santos: professora orientadora – UnC/ Caçador; Farmacêutica Bioquímica, professora de Farmacologia e Atenção Farmacêutica na UnC – campus Caçador, Mestre em Farmacologia – UFSC, Doutoranda em Neurociências - UFSC. E-mail: patriciasanbr@yahoo.com.br